

细辛素及其衍生物的合成与生物活性

李日升^{a,b}, 周文明^a, 李晓可^{a,b}, 邹 阳^a

(西北农林科技大学 a 理学院, b 国家生命科学与技术人才培养基地, 陕西 杨凌 712100)

[摘 要] 为了探索细辛素的构效关系, 为创制新农药提供线索, 以芝麻酚为原料合成了细辛素及其 6 种衍生物, 并对其生物活性进行了测定。结果表明, 3d、3e、3f 为新化合物, 未见文献报道, 所有化合物的结构均经¹H NMR、IR 确认。生物活性测试结果表明, 所有化合物均具有一定的杀虫活性, 其中化合物 3b 和 3g 杀虫活性最显著, 校正死亡率达到 90%。

[关键词] 细辛素; 衍生物; 生物活性

[中图分类号] O621.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-9387(2007)06-0232-03

Synthesis and bioactivity of sarisan and its derivatives

LI Ri-sheng^{a,b}, ZHOU Wen-ming^a, LI Xiao-ke^{a,b}, ZOU Yang^a

(a College of Science, b The National Base of Life Science and Technology Education, Northwest A & F University, Yangling, Shaanxi 712100, China)

Abstract: In order to investigate structure-activity relationship analysis of sarisan and therefore provide a clue for creation of new pesticide, Sarisan and its 6 derivatives are synthesized from sesamol, of which 3d, 3e and 3f are first studied. Their structures were characterized by¹H NMR and IR. The biological activity tests showed that all of the compounds exhibited insecticidal activity, of which 3b and 3g are significant. The study is helpful to structure-activity relationship analysis of sarisan.

Key words: sarisan; derivatives; biological activity

藁本 (*Ligusticum sinense* Oliv.) 为常用中草药, 是一种多年生草本植物, 主要分布于湖北、湖南、四川、江西等地^[1-2]。藁本中含有多种杀虫活性成分, 其精油中的细辛素对粘虫、小菜蛾、家蝇具有较好的杀虫效果, 且对人畜无害, 是一种具有很好研发前景的无公害农药^[3-5]。张静等^[4]和万传星^[5]对细辛醚的杀虫作用谱及其作用方式进行了一定的研究, 并假设性地提出了其毒性基团。而有关细辛素衍生物的研究还未见报道。本研究以芝麻酚为原料合成了细辛素及其 6 种衍生物, 并对它们的生物活性进行了测试, 进一步探索了细辛素的构效关系, 以期创制新农药提供线索。

1 材料与方法

1.1 材 料

仪器: BRUKER-AM-500 型超导核磁共振仪, 以 CDCl₃ 为溶剂, TMS 为内标; XT-4 型双目熔点测定仪(北京泰克仪器有限公司, 温度计未校正); FT-IR 红外光谱仪(美国)。试剂: 芝麻酚(苏州大新助剂厂), 其余试剂均为分析纯。

供试粘虫: 由西北农林科技大学农药研究所提供, 挑选生长发育状态一致、健康的 3 龄幼虫供试。

1.2 细辛素及其衍生物的合成

细辛素及其衍生物的合成路线如下:

[收稿日期] 2006-11-20

[基金项目] 西北农林科技大学校长专项基金项目(130709)

[作者简介] 李日升(1981-), 男, 吉林吉林人, 在读硕士, 主要从事精细有机合成研究。

[通讯作者] 周文明(1966-), 男, 湖南桑植人, 副教授, 硕士生导师, 主要从事有机合成和天然产物化学研究。

(m, 1H, CH =), 6.53 (s, 1H, ArH), 6.68 (s, 1H, ArH)。

2.1.6 3f 白色晶体, 熔点 21.5 ~ 23, 收率 58.3%, IR (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 2 923 (s), 1 639, 1 503, 1 484, 1 179, 1 041; ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 0.91 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz, CH_3), 1.29 ~ 1.50 (m, 18H, C_9H_{18}), 1.74 ~ 1.80 (m, 2H, 2- CH_2), 3.32 (d, 2H, $J = 6.5$ Hz, Ar- CH_2), 3.88 (t, 2H, $J = 6.5$ Hz, OCH_2), 5.02 ~ 5.08 (m, 2H, $\text{CH}_2 =$), 5.88 (s, 2H, OCH_2O), 5.90 ~ 5.99 (m, 1H, $\text{CH} =$), 6.51 (s, 1H, ArH), 6.66 (s, 1H, ArH)。

2.1.7 3g 白色晶体, 熔点 42.5 ~ 44, 收率 92.6%, IR (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} : 3 069, 2 906, 1 634, 1 502, 1 480, 1 209, 1 039; ^1H NMR (CDCl_3) δ_{ppm} : 3.36 (d, 2H, $J = 7$ Hz, Ar- CH_2), 5.00 ~ 5.07 (m, 4H, $\text{OCH}_2\text{Ar} + \text{CH}_2 =$), 5.89 (s, 2H, OCH_2O), 5.91 ~ 5.99 (m, 1H, $\text{CH} =$), 6.57 (s, 1H, ArH), 6.68 (s, 1H, ArH), 7.26 (m, 5H, 2-ArH)。

2.2 目标化合物和中间体 2 的杀虫活性

目标化合物和中间体 2 对供试粘虫的杀虫效果如表 1 所示。

表 1 目标化合物和中间体 2 对粘虫的杀虫活性

Table 1 Insecticidal activity of synthesized compounds %

化合物 Compounds	死亡率 Death rate		校正死亡率 Corrected death rate	
	12 h	24 h	12 h	24 h
中间体 2 Intermediate compound 2	39	50	34	45
3a	81	86	76	81
3b	96	96	91	91
3c	77	80	72	75
3d	87	87	82	82
3e	86	86	81	81
3f	89	84	84	89
3g	75	97	70	92
CK	5	5	0	0

由表 1 可见, 化合物 3a (细辛素) 处理粘虫 12 h 后校正死亡率达到 76%, 24 h 后达到 81%; 中间体 2 对粘虫的活性很差, 处理 12 h 后校正死亡率为 34%, 24 h 后达到 45%; 目标化合物 3b ~ 3g 处理 12 h 后对供试粘虫的校正死亡率均在 70% 以上, 24 h 后都达到 75% 以上, 其中化合物 3b 和 3g 均达到 90% 以上。表明合成的部分细辛素衍生物具有明显的杀虫活性。化合物 3b 和 3g 杀虫活性均最佳, 3a、3c、3d、3e、3f 杀虫活性次之, 中间体 2 的杀虫活性相对较差, 所以可以肯定烷氧基对杀虫活性有增效作

用, 这与万传星^[5]对其构效关系的设想基本一致。

3 讨 论

本研究在整个合成路线中均使用了弱碱碳酸钾, 而未使用强碱氢氧化钾。这是由于强碱更有助于威廉森合成法生成酚钾, 但是反应过程中会生成水影响产率。细辛素制备的关键技术是先将装有 4,5-二氧亚甲基-2-稀丙基-苯酚、碳酸钾和丙酮的三口瓶, 在室温下搅拌 30 min 后加入 CH_3I , 且反应过程中要防止 CH_3I 的挥发, 以保证反应进行得比较完全。为了确保 CH_3I 的足量, 可以采取分次加入, 即将需要的 CH_3I 分 3 次加入。这样的操作方法延长了反应时间, 但可以明显提高产率。

本研究对细辛素结构和杀虫活性的关系进行了有益的探索, 说明细辛素类化合物的杀虫作用是一个值得深入研究的课题, 对此类化合物的生物活性、结构优化以及构效关系的研究正在进行之中。

【参考文献】

- [1] 江苏新医学院. 中药大词典: 下册[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2001: 2674-2676.
- [2] 国家中医药管理局《中华本草》编辑委员会. 中华本草: 下册[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1998: 1392-1396.
- [3] 徐汉虹. 杀虫植物与植物性杀虫剂[M]. 北京: 中国农业出版社, 2001.
- [4] 张 静, 马志卿, 张 兴, 等. 细辛醚对苍蝇和淡色库蚊的生物活性[J]. 农药学报, 2005, 7(1): 85-87.
- [5] 万传星. 藁本杀虫抑菌作用初步研究[D]. 陕西杨凌: 西北农林科技大学, 2003.
- [6] Fujimura O, Gregory C F. The synthesis of cyclic ethers via molybdenum alkylidene-catalyzed ring-closing metathesis[J]. Org Chem, 1994, 59: 4029-4031.
- [7] Can . New synthesis of dillapiole and its 4-methylthio analog[J]. Chem, 2000, 78(10): 1345-1355.
- [8] Schuda P F, William A P. Total synthesis of isoflavones: jamaicin, calopogonium isoflavone-B, pseudobaptigenin, and maxima substance-B. friedel-crafts acylation breactions with acid-sensitive substrates[J]. Org Chem, 1987, 52: 1972-1979.
- [9] Roye B, Lang J L. Candidate repellents against black carpet beetle larvae[J]. Journal of the Georgia Entomological Society, 1978, 13(1): 63-66.
- [10] Masaaki U, Masanao M. A new approach to the synthesis of isoflavones, 2-hydroxyisoflavones and an alternative synthesis of (+)-pterocarpin[J]. Agricultural and Biological Chemistry, 1967, 31(12): 1490-1498.
- [11] 张宗炳. 杀虫药剂的毒理测定: 原理、方法、应用[M]. 北京: 科学出版社, 1988.